

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

EP 99/9199

**Bescheinigung**

Die Dr. Gottschall INSTRUCTION Gesellschaft für Technische Chromatographie mbH in Ludwigshafen/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Verfahren zur Herstellung derivatisierter Polymere"

am 30. November 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol C 08 F 8/00 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 3. Februar 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Weihmayr

Aktenzeichen: 198 55 173.8

**DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

H 18.00.00

DR. GOTTSCHALL INSTRUCTION

30. November 1998
I27815 G/Ri/At/bt

5

Verfahren zur Herstellung derivatisierter Polymere

10

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Derivaten von funktionelle Gruppen aufweisenden Polymeren mittels Aktivierungsreagenzien, die Verwendung solcher Aktivierungsreagenzien zur Herstellung der derivatisierten Polymere sowie die Verwendung dieser Polymere als Rezeptoren zur Substratbindung.

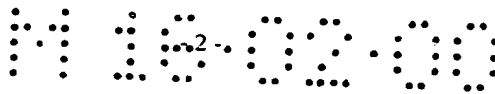
20

Polymere, die mit definierten Resten derivatisiert sind, eignen sich für verschiedenste chemische Applikationen und technische Anwendungen. Dementsprechend besteht ein hoher Bedarf gerade an solchen Polymeren, die mit Resten derivatisiert sind, die maßgeschneidert für entsprechende Einsatzbereiche sind.

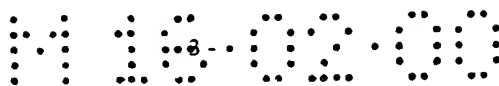
25

Von großem Wert ist daher ein breit und variabel einsetzbares Verfahren zur Umsetzung von Polymeren, die funktionelle Gruppen tragen, mit bereits passend konfigurierten Reagenzien, die vor der Umsetzung schon zielgerichtet im Hinblick auf den späteren Einsatzbereich entworfen wurden. Mit einem solchen rationalen Polymerdesign ist es dann möglich, Polymere in einfacher Art und Weise mit erforderlichen und wünschenswerten Eigenschaften herzustellen, d.h. maßzuschneidern.

30



- Von besonderer Bedeutung sind solche derivatisierten Polymere, bei denen spezifische Wechselwirkungen zwischen den über die Derivatisierung eingeführten Resten und Substraten, die mit den Polymerderivaten in Kontakt gebracht werden, erreicht werden können. Über den Weg des rationalen Polymer-
- 5 designs könnten spezifische, schon vor der Polymerderivatisierung planbare Wechselwirkungen zwischen der Rezeptorgruppe, d.h. z.B. zwischen dem (den) in das Polymer über die Derivatisierung eingeführten Rest(en) oder einem Teil dieses (dieser) Restes (Reste), und dem Substrat erreicht werden.
- 10 Um Polymere, die funktionelle Gruppen aufweisen, mit solchen Rezeptorgruppen auszustatten, wurden in der Regel bislang nur drei Wege eingeschlagen, die in M. Antoniotti, S. Heinz, Nachr. Chem. Tech. Lab. 40 (1992) Nr. 3, S. 308 - 314 aufgeführt sind. Gemäß dieser Schrift sind solche derivatisierten Polymere über statistische Polymerisation bzw. Copolymerisation, über die
- 15 Herstellung von Block-Copolymeren und über die Herstellung von oberflächenfunktionalisierten Polymerpartikeln erhältlich. Diese Herstellungswege gehen von derivatisierten Monomeren aus, aus denen das Polymer erhalten wird. Für viele Anwendungsbereiche, d.h. z.B. für viele angestrebte Polymerderivat-Substrat-Wechselwirkungen, können diese derivatisierten Monomere jedoch nicht oder nur mit einem technisch und wirtschaftlich inakzeptablen Aufwand hergestellt werden.
- 20 Eine weitere Möglichkeit, Polymere zu derivatisieren, stellt die polymeranaloge Umsetzung von funktionelle Gruppen aufweisenden Polymeren mit Derivatisierungsverbindungen dar. In diesen Fällen war es aber bisher nicht oder nur unter überaus großen Schwierigkeiten möglich, durch Umsetzung von beispielsweise polaren, funktionelle Gruppen aufweisenden Polymeren für die Anwendung interessante Reste derart in die Polymere einzuführen, daß lösliche
- 25 Derivate entstehen, die in eventuell anschließenden Verfahren entsprechend einfach weiterzuverarbeiten sind.
- 30



Wegen der andersartigen Zielsetzung fanden Polymerderivatisierungen bisher beispielsweise an festen Oberflächen statt, d.h. die Umsetzungen erfolgten heterogen. Zu dieser Gruppe zählen unter anderem die Trägeraktivierung und Trägerimmobilisierung, bei denen üblicherweise eine nucleophile Substanz heterogen an ein Polymer, wie z.B. Epoxy-Polyacrylester oder BrCN-Sephrose gebunden wird (siehe dazu P. Mohr, M. Holtzhauer, G. Kaiser, Immunosorption Techniques, Fundamentals and Applications, Akademie Verlag, Berlin (1992), S. 34 - 40).

10 Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, ein Verfahren bereitzustellen, mit dem es möglich ist, in homogener Phase funktionelle Gruppen aufweisende Polymere in einfacher Art und Weise zu derivatisieren.

Daher betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines Derivates eines mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymers, dadurch gekennzeichnet, daß das Verfahren den folgenden Schritt (i) umfaßt:

- (i) Umsetzung des mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymers mit mindestens einem Aktivierungsreagens oder einem Derivat eines Aktivierungsreagens in homogener Phase.

20

Ebenso betrifft die vorliegende Erfindung ein Derivat eines mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymers, herstellbar durch ein Verfahren, das den folgenden Schritt (i) umfaßt:

- (i) Umsetzung des mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymers mit mindestens einem Aktivierungsreagens oder einem Derivat eines Aktivierungsreagens in homogener Phase.

25

Im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens ist es möglich, in homogener Phase das mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisende Polymer zunächst mit einem Aktivierungsreagens umzusetzen.

30

Pat. 19.02.00

Ebenso ist es im erfindungsgemäßen Verfahren natürlich auch denkbar, das mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisende Polymer mit einem Gemisch aus zwei oder mehr geeigneten Aktivierungsreagenzien umzusetzen. Diese können gleichzeitig mit dem Polymer umgesetzt werden. Ebenso können die
5 zwei oder mehr Aktivierungsreagenzien auch nacheinander mit dem Polymer umgesetzt werden.

Wenn das Polymer an mindestens zwei funktionellen Gruppen mit jeweils verschiedenen Aktivierungsreagenzien, wie oben beschrieben, umgesetzt wird,
10 können, je nach Wahl der Aktivierungsreagenzien, die aktivierten Gruppen gleiche oder auch unterschiedliche Reaktivität aufweisen.

Die Umsetzung findet hierbei vorzugsweise in flüssiger Phase statt. Es kann daher erforderlich sein, daß das umzusetzende Polymer vor der Umsetzung in
15 einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch gelöst wird. Im Falle, daß das mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisende Polymer flüssig ist, können, sollte dies erforderlich sein, ebenfalls ein Lösungsmittel oder ein Lösungsmittelgemisch zugegeben werden.

20 Vorzugsweise wird das Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch so gewählt, daß das Aktivierungsreagens, sollte dieses an sich in fester Form vorliegen, ebenfalls darin gelöst werden kann. Dabei kann das Aktivierungsreagens, sollte dieses an sich in fester Form vorliegen, vor der Umsetzung in einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch gelöst und dann mit dem minde-
25 stens eine funktionelle Gruppe aufweisenden, gegebenenfalls ebenfalls in einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch vorliegenden Polymer umgesetzt werden. Es ist aber auch möglich, das Aktivierungsreagens, sollte dieses an sich in fester Form vorliegen, direkt zum gegebenenfalls in einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch vorliegenden Po-
30 lymer zu geben.

11.10.00

Im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens ist es auch möglich, zur Verbesserung der Löslichkeit des Polymers von einem vorderivatisierten Polymer auszugehen. Dabei werden zweckmäßigerweise der Derivatisierungsgrad des vorderivatisierten Polymers und/oder die Art der Derivatisierungsgruppen, die das vorderivatisierte Polymer aufweist, entsprechend dem verwendeten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, in dem das vorderivatisierte Polymer löslich sein soll, eingestellt.

Dabei wird das Aktivierungsreagens in der Regel so gewählt werden, daß die mindestens eine funktionelle Gruppe des Polymers während der Umsetzung mit dem Aktivierungsreagens reagiert und damit in ihrer Reaktivität bei einer nachfolgenden Umsetzung mit einem Derivatisierungsreagens verbessert wird.

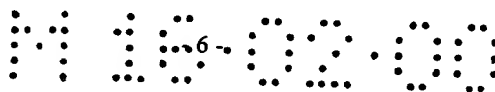
Demgemäß betrifft die vorliegende Erfindung auch ein Verfahren, wie oben definiert, dadurch gekennzeichnet, daß es den weiteren Schritt (ii) umfaßt:

(ii) Umsetzung des Umsetzungsproduktes aus dem mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymer und dem Aktivierungsreagens mit einem Derivatisierungsreagens.

Im Rahmen dieser Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens können das mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisende Polymer mit mindestens einem aktivierten und/oder mindestens einem nicht aktivierten Derivatisierungsreagens und/oder einem Aktivierungsreagens gleichzeitig, d.h. im Sinne einer „Eintopfreaktion“ umgesetzt werden.

25

Über diese Umsetzung des aktivierten, mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymers mit einem Derivatisierungsreagens kann ein gewünschter Rest in das Polymer eingeführt werden.



- Wurde, wie oben beschrieben, ein Polymer mit unterschiedlichen Aktivierungsreagenzien umgesetzt, so können diese aktivierten funktionellen Gruppen gegenüber einem oder mehreren Derivatisierungsreagenzien unterschiedliche Reaktivität aufweisen. Demgemäß ist es im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens denkbar, auf diese Weise funktionelle Gruppen selektiv zu derivatisieren. Der Begriff „selektiv“ bedeutet in diesem Zusammenhang, daß ein Polymer, das beispielsweise zwei oder mehr voneinander verschiedene funktionelle Gruppen aufweist, mit beispielsweise zwei verschiedenen Aktivierungsreagenzien umgesetzt wird, so daß eine nachfolgende Umsetzung mit einem Derivatisierungsreagens zur Derivatisierung ausschließlich an der oder den aktivierten funktionellen Gruppen erfolgt, die mit einem dieser zwei Aktivierungsreagenzien aktiviert ist oder sind, in der Regel an der oder den bezüglich des Derivatisierungsreagens reaktiveren aktivierten funktionellen Gruppe(n).
- Dabei können zwei oder mehr voneinander verschiedene funktionelle Gruppen mit voneinander verschiedenen oder gleichen Aktivierungsreagenzien umgesetzt werden, oder aber zwei oder mehr gleiche funktionelle Gruppen und voneinander verschiedene Aktivierungsreagenzien umgesetzt werden.
- Dabei ist es in der Regel so, daß bei der Umsetzung der mit dem Aktivierungsreagens aktivierten funktionellen Gruppe mit dem Derivatisierungsreagens ein Teil des Aktivierungsreagens, der nach der Umsetzung mit der funktionellen Gruppe des Polymers im nunmehr aktivierten Polymer verbleibt, bei der Umsetzung mit dem Derivatisierungsreagens als Abgangsgruppe fungiert.
- Je nach chemischer Natur des Aktivierungsreagens und/oder des Derivatisierungsreagens ist es natürlich auch denkbar, daß bei der Umsetzung des aktivierten Polymers mit dem Derivatisierungsreagens ein Teil oder auch die Gesamtstruktur des Aktivierungsreagens, das im aktivierten Polymer vorliegt, im derivatisierten Polymer verbleibt.

14 197 02 00

Im erfindungsgemäßen Verfahren ist es weiterhin möglich, das Aktivierungsreagens vor der Umsetzung mit dem mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymer mit dem Derivatisierungsreagens umzusetzen, um dann dieses Umsetzungsprodukt mit dem mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymer umzusetzen.

Daher betrifft die vorliegende Erfindung auch ein Verfahren, wie oben beschrieben, wobei das Derivat des Aktivierungsreagens durch vorherige Umsetzung des Aktivierungsreagens mit einem Derivatisierungsreagens erhalten wird.

Dabei ist es prinzipiell denkbar, daß bei der Umsetzung des Produktes aus der Umsetzung von Aktivierungsreagens mit Derivatisierungsreagens ein Teil des Aktivierungsreagens, der in diesem Produkt vorliegt, bei der Umsetzung mit dem Polymer als Abgangsgruppe fungiert.

Ebenso ist es, bei entsprechender Wahl des Aktivierungsreagens und/oder des Derivatisierungsreagens, im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens denkbar, daß bei der Umsetzung des Produktes aus der Umsetzung von Aktivierungsreagens und Derivatisierungsreagens mit dem mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymer ein Teil oder die Gesamtheit der im Umsetzungsprodukt aus Aktivierungsreagens und Derivatisierungsreagens vorliegenden Struktur des Aktivierungsreagens im Polymer verbleibt.

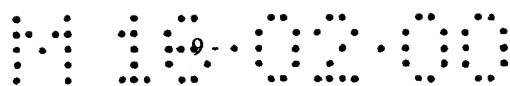
Eine weitere, denkbare Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht darin, das mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisende Polymer mit verschiedenen Produkten aus Umsetzungen von Aktivierungsreagenzien und Derivatisierungsreagenzien umzusetzen. So kann beispielsweise ein Gemisch aus Verbindungen mit dem Polymer umgesetzt werden, wobei das Gemisch Umsetzungsprodukte aus einem Aktivierungsreagens und zwei oder mehr ver-

5 verschiedenen Derivatisierungsreagenzien umfaßt. Ebenso ist ein Gemisch denkbar, das Umsetzungsprodukte aus einem Derivatisierungsreagens und zwei oder mehr verschiedenen Aktivierungsreagenzien umfaßt. Natürlich ist es auch möglich, sollte dies erforderlich sein, ein Gemisch einzusetzen, das Umsetzungsprodukte aus zwei oder mehr verschiedenen Aktivierungsreagenzien und zwei oder mehr verschiedenen Derivatisierungsreagenzien umfaßt. Selbstverständlich ist es im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch möglich, die verschiedenen Umsetzungsprodukte aus Aktivierungsreagens und Derivatisierungsreagens nicht im Gemisch, sondern einzeln und in der gewünschten Reihenfolge mit dem mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymer umzusetzen.

15 Demgemäß betrifft die vorliegende Erfindung auch ein Verfahren wie oben beschrieben, wobei das mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisende Polymer mit mindestens zwei verschiedenen Derivaten eines Aktivierungsreagens umgesetzt wird und die Umsetzungen mit jeweils einem Derivat nacheinander erfolgen.

20 Dabei ist es denkbar, daß das derivatisierte Polymer, hergestellt wie oben beschrieben, nach der Umsetzung des mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymers in flüssiger, homogenener Phase als Feststoff vorliegt. Um eventuell weitere Umsetzungen ebenfalls in homogener, flüssiger Phase durchzuführen, ist denkbar, nach der Umsetzung des mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymers das Lösungsmittel oder das Lösungsmittelgemisch zu wechseln, so daß das derivatisierte Polymer wieder als gelöste Substanz vorliegt.

30 Als Aktivierungsreagens können prinzipiell alle aus der Literatur bekannten Aktivierungsreagenzien eingesetzt werden. Einen Überblick über eine ganze Reihe von Aktivierungsreagenzien, die zur Aktivierung von verschiedenen

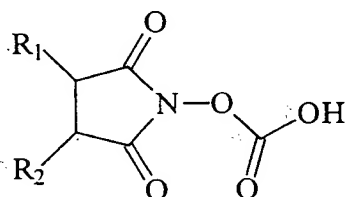


funktionellen Gruppen eingesetzt werden können, gibt beispielsweise der bereits oben zitierte Artikel von P. Mohr, M. Holtzhauer, G. Kaiser, der diesbezüglich durch Bezugnahme vollumfänglich in den Kontext der vorliegenden Patentanmeldung einbezogen wird.

5

Insbesondere seien dabei Chlorameisensäureester und Chlorameisensäureester mit elektronenziehenden Resten erwähnt.

Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren, wie oben beschrieben, dadurch gekennzeichnet, daß sich das Aktivierungsreagens von einer
10 Verbindung der folgenden Struktur (I) ableitet:

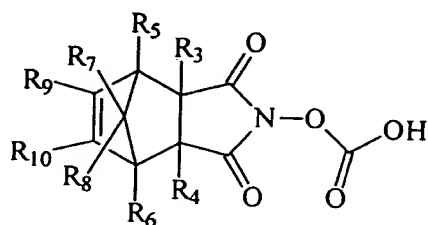
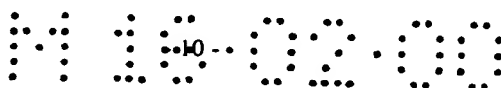


(I)

wobei R_1 und R_2 gleich oder unterschiedlich sind und geradkettig, verzweigt-
15 kettig oder zu einem Carbozyklus oder einem Heterozyklus verbrückt sein können und so gewählt sind, daß das Aktivierungsreagens oder das Derivat des Aktivierungsreagens mit dem mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisen-
den Polymer in homogener Phase umgesetzt werden kann.

20 Dabei können R_1 und R_2 beispielsweise Cycloalkyl-, Cykloalkenyl-, Alkyl-, Aryl- oder Aralkyl-Reste mit bis zu 30 C-Atomen sein.

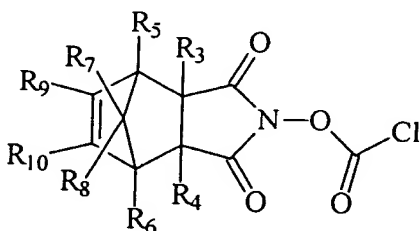
In einer bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren, wie oben beschrieben, das dadurch gekennzeichnet ist, daß sich das
25 Aktivierungsreagens von einer Verbindung der folgenden Struktur (I') ableitet,



(I')

wobei R_3 bis R_{10} gleich oder unterschiedlich sein können und Wasserstoff, geradkettige oder verzweigt-kettige Alkyl-, Aryl-, Cycloalkyl-, heterocyclische und Aralkyl-Reste mit bis zu 30 C-Atomen darstellen können, oder aber mehrere der R_3 bis R_{10} wiederum zu einem Carbo- oder Heterozyklus verbrückt sein können und so gewählt sind, daß das Aktivierungsreagens oder das Derivat des Aktivierungsreagens mit dem mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymer in homogener Phase umgesetzt werden kann.

Weiter betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren, wie oben beschrieben, dadurch gekennzeichnet, daß das Aktivierungsreagens folgende Struktur (II) aufweist,

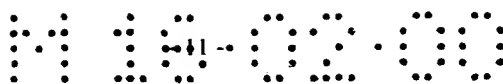


(II)

wobei R_3 bis R_{10} wie oben definiert sind.

15

Dabei können R_3 bis R_{10} beispielsweise geeignet ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Alkyl-, Aryl- und Aralkyl-Reste mit bis zu 30 C-Atomen.



In einer besonders bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren, wie oben beschrieben, das dadurch gekennzeichnet ist, daß sich das Aktivierungsreagens von einer Verbindung der Struktur (II), wie oben angegeben, ableitet, wobei R_3 bis R_{10} jeweils Wasserstoff ist.

5

Als besonders bevorzugtes Aktivierungsreagens wird im erfindungsgemäßen Verfahren die Verbindung der Struktur (II), bei der die Reste R_3 bis R_{10} Wasserstoff sind, im weiteren als ONB-Cl bezeichnet, eingesetzt.

10 Die Verbindungen mit den Strukturen (I), (I') und (II) sind nach allen gängigen, aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren herstellbar. Ein solches Verfahren für ONB-Cl ist beispielsweise in P. Henklein et al., Z. Chem. 9 (1986), S. 329 f. angegeben.

15 Mit den wie oben beschriebenen Aktivierungsreagenzien oder Derivaten von Aktivierungsreagenzien können im Prinzip alle Polymere, die mindestens eine mit den Aktivierungsreagenzien reaktive funktionelle Gruppe aufweisen, umgesetzt werden.

20 Ganz allgemein werden im erfindungsgemäßen Verfahren Polymere eingesetzt, die als mindestens eine funktionelle Gruppe eine Gruppe aufweisen, die mindestens eine nucleophile Einheit aufweist.

Als bevorzugte funktionelle Gruppen des mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymers sind u.a. OH-Gruppen, gegebenenfalls substituierte Amingruppen, SH-Gruppen, OSO_3H -Gruppen, SO_3H -Gruppen, OPO_3H_2 -Gruppen, OPO_3HR_{11} -Gruppen, PO_3H_2 -Gruppen, PO_3HR_{11} -Gruppen, COOH-Gruppen und Gemische aus zwei oder mehr davon zu nennen, wobei jeweils R_{11} so gewählt ist, daß das Aktivierungsreagens oder das Derivat des Aktivie-

25



rungsreagens mit dem mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymer in homogener Phase umgesetzt werden kann.

Daher betrifft die vorliegende Erfindung auch ein Verfahren, wie oben beschrieben, dadurch gekennzeichnet, daß die funktionelle Gruppe des mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymers eine OH-Gruppe, eine NHR₁₁-Gruppe, eine SH-Gruppe, eine OSO₃H-Gruppe, eine SO₃H-Gruppe, eine OPO₃H₂-Gruppe, eine OPO₃HR₁₁-Gruppe, eine PO₃H₂-Gruppe, eine PO₃HR₁₁-Gruppe, eine COOH-Gruppe oder ein Gemisch aus zwei oder mehr davon ist.

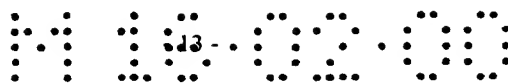
Ebenso können die mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymere auch weitere polare Gruppen, wie beispielsweise -CN, enthalten.

Als das mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisende Polymer können sowohl natürliche als auch synthetische Polymere eingesetzt werden. Eventuelle Einschränkungen bei der Auswahl der Polymere ergeben sich nur dadurch, daß die Umsetzung des Polymers im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens in homogener Phase vorgenommen wird und aus dem späteren Verwendungszweck des derivatisierten Polymers.

Dabei fallen im Rahmen dieser Erfindung unter den Begriff „Polymer“ selbstverständlich ebenso höhermolekulare Verbindungen, die in der Polymerchemie als "Oligomere" bezeichnet werden.

Ohne auf bestimmte Polymere beschränken zu wollen, seien als mögliche, mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisende Polymere u.a. genannt:

- Polysaccharide, wie z.B. Cellulose, Amylose und Dextrane;
- Oligosaccharide wie z.B. Cyclodextrine;
- Chitosan;
- Polyvinylalkohol, Poly-Thr, Poly-Ser;



- Polyethylenimin, Polyallylamin, Polyvinylamin, Polyvinylimidazol, Polyanilin, Polypyrrol, Poly-Lys;
- Poly(meth)acrylsäure(ester), Polyitaconsäure, Poly-Asp;
- Poly-Cys;

5

Ebenso sind nicht nur Homopolymere, sondern auch Copolymere und insbesondere Block-Copolymere und statistische Copolymere prinzipiell geeignet, um im vorliegenden Verfahren eingesetzt zu werden.

- 10
- Dabei sind sowohl Copolymere mit nicht-funktionalisierbaren Anteilen wie etwa Co-Styrol oder Co-Ethylen oder auch Copolymere wie etwa Co-Pyrrolidon zu nennen.

- 15
- Dabei liegen die Molmassen der als Ausgangsmaterialien verwendeten, mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymere vorzugsweise im Bereich von 10000 bis 50000 Dalton.

- Um eine optimale Löslichkeit zu erreichen, werden vorzugsweise gemischt-funktionale oder auch vorderivatisierte Polymere eingesetzt. Als Beispiele hierfür sind etwa zu nennen:
- 20

- partiell oder vollständig alkylierte oder acylierte Cellulose;
- Polyvinylacetat / Polyvinylalkohol;
- Polyvinylether / Polyvinylalkohol;
- N-Butylpolyvinylamin / Polyvinylamin.

25

Ebenso können auch Polymer / Copolymer-Gemische verwendet werden. Dabei können alle geeigneten Polymer / Copolymer-Gemische eingesetzt werden, beispielsweise Gemische aus den oben bereits genannten Polymeren und Copolymeren, wobei unter anderem hierbei etwa zu nennen ist:

- 30
- Poly(acrylsäure)-Co-Vinylacetat;



- Polyvinylalkohol-co-Ethylen;
- Polyoxymethylen-co-Ethylen;
- modifizierte Polystyrole, wie z.B. Copolymere des Styrols mit (Meth)acrylsäure(estern);
- 5 - Polyvinylpyrrolidon und dessen Copolymere mit Poly(meth)acrylaten.

In einer bevorzugten Ausführungsform werden die obigen Gemische und/oder Copolymerisate so ausgeführt, daß eine Komponente keine funktionellen Gruppen aufweist, während die andere Komponente funktionelle Gruppen auf-
10 weist, die dann erfindungsgemäß aktiviert werden können.

Wird, wie oben beschrieben, das mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisende Polymer mit einem Aktivierungsreagens wie beispielsweise einer Verbindung der Struktur (II) umgesetzt, so kann, wie ebenfalls oben beschrieben,
15 dieses Umsetzungsprodukt mit einem Derivatisierungereagens umgesetzt werden.

Hierbei können prinzipiell alle Reagenzien, die mit dem aktivierten Polymer reagieren können und unmittelbar oder mittelbar zum gewünschten derivatisierten Polymer führen, verwendet werden. Unter anderem werden im erfindungsgemäßen Verfahren Verbindungen als Derivatisierungsreagenzien eingesetzt, die mindestens eine nucleophile Gruppe aufweisen.
20

Beispielsweise werden Derivatisierungsreagenzien verwendet, die die allgemeine Zusammensetzung $HY-R_{12}$ aufweisen. Dabei steht Y beispielsweise für
25 O, NH, NR_{13} oder S, wobei R_{12} und R_{13} i.a. frei gewählt werden können. Beispielsweise stehen sie für einen, gegebenenfalls geeignet substituierten, Alkyl- oder Arylrest.



Daneben ist es auch möglich, das aktivierte Polymer mit nucleophilen chiralen Verbindungen umzusetzen. Als Beispiele für solche chiralen Nucleophile seien beispielsweise genannt:

Borneol, (-)-Menthol, (-)-Ephedrin, α -Phenylethylamin, Adrenalin, Dopamin.

5

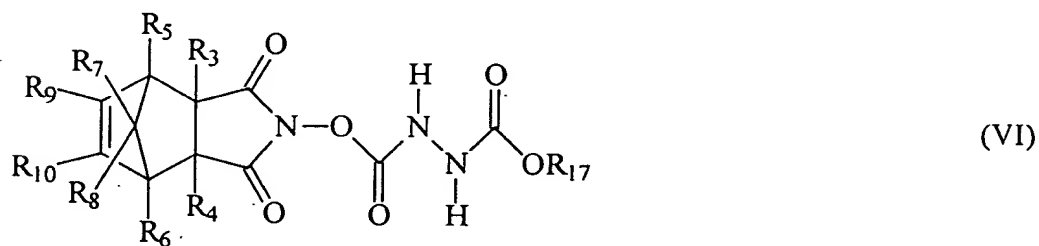
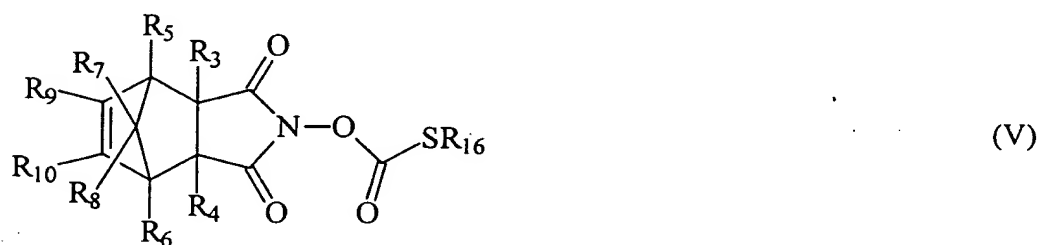
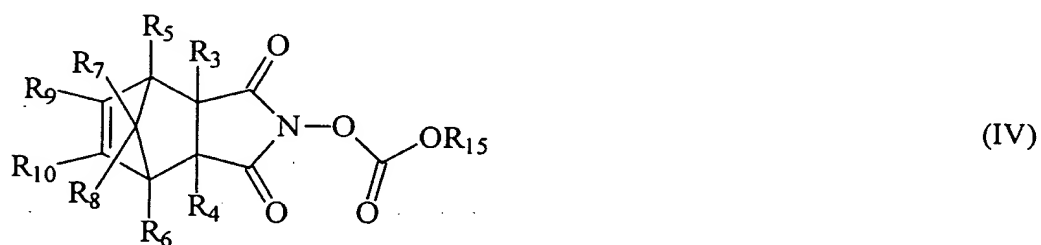
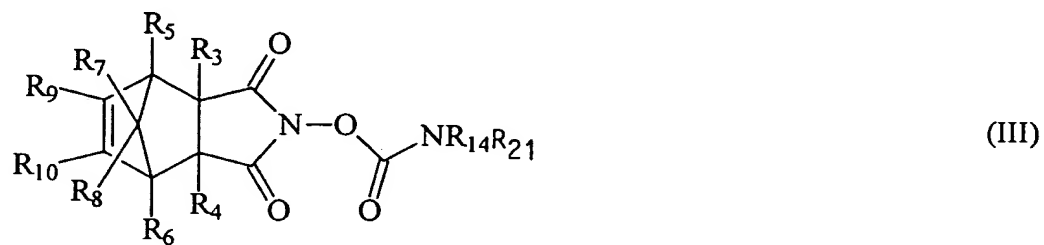
Eine weitere Möglichkeit ist es, im erfindungsgemäßen Verfahren das aktivierte Polymer mit einem aminogruppenhaltigen ein- oder mehrwertigen Alkohol bzw. Thiol umzusetzen. Wird das mindestens eine funktionelle Gruppe enthaltende Polymer beispielsweise mit ONB-Cl aktiviert, so reagiert der aminogruppenhaltige ein- oder mehrwertige Alkohol oder das aminogruppenhaltige ein- oder mehrwertige Thiol selektiv mit der Aminogruppe. Die somit in das Polymer eingeführten OH- oder SH-Gruppen lassen sich dann in einem weiteren Schritt wieder mit beispielsweise einem der oben beschriebenen Aktivierungsreagenzien aktivieren, wodurch Kettenverlängerungen und Verzweigungen, je nach Wertigkeit der ursprünglich eingesetzten Alkohole oder Thiole, ermöglicht werden.

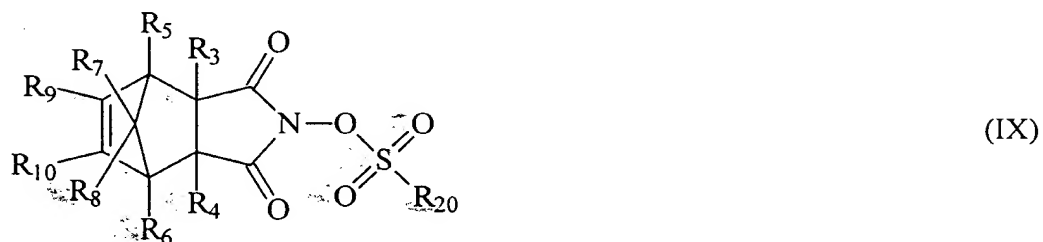
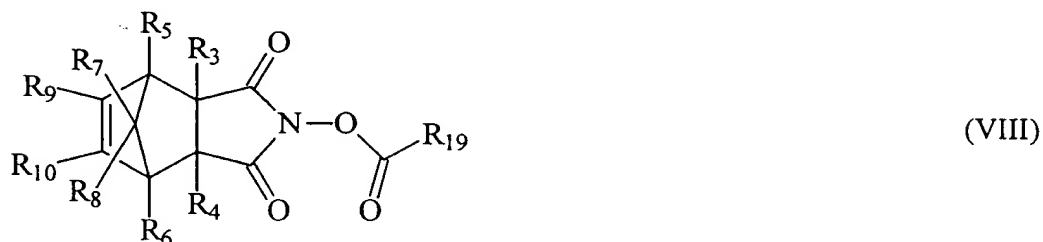
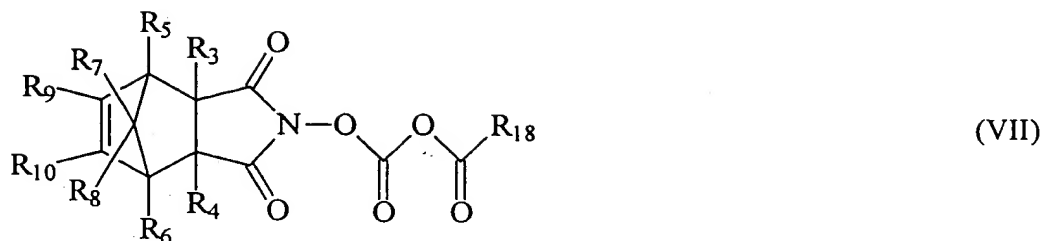
In einer anderen, bereits oben beschriebenen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird das mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisende Polymer mit einem aktivierten Derivatisierungsreagens umgesetzt, wobei letzteres aus der Umsetzung eines Aktivierungsreagens mit dem Derivatisierungsreagens erhalten wird.

Vorzugsweise werden im erfindungsgemäßen Verfahren aktivierte Derivate von Aminen, Alkoholen, Thiolen, Carbonsäuren, Sulfonsäuren, Sulfaten, Phosphaten oder Phosphonsäuren mit dem mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymer umgesetzt, wobei, wiederum in einer bevorzugten Ausführungsweise, die Verbindungen mit ONB-Cl aktiviert werden.

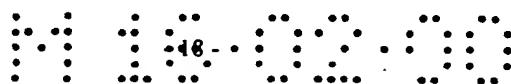
25

Unter anderem weisen also diese aktivierten Derivatisierungsreagenzien, die mit dem mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymer umgesetzt werden können, die folgenden allgemeinen Strukturen (III) bis (IX) auf:

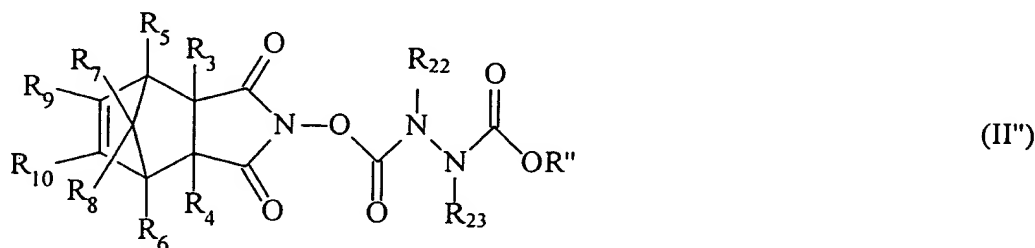
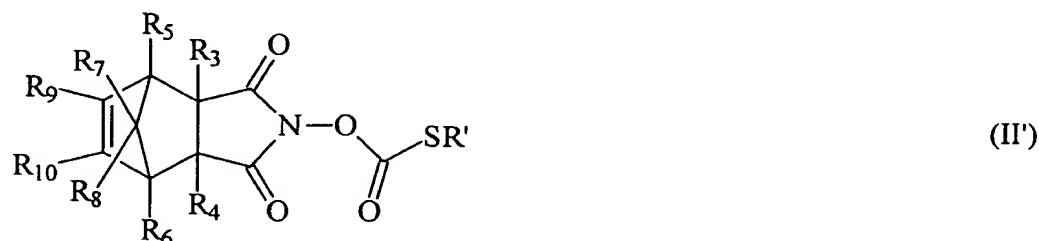




wobei R_3 bis R_{10} wie oben definiert sind und R_{14} bis R_{21} im allgemeinen keinen Beschränkungen unterliegen, beispielsweise auch Chiralität aufweisen können, und im erfindungsgemäßen Verfahren so gewählt werden, daß die Umsetzung mit dem mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymer in homogener Phase durchgeführt werden kann. Dabei werden die Substituenten R_{14} bis R_{21} in der Regel in Abhängigkeit von der gewünschten Wechselwirkung mit dem Substrat gewählt. Dabei können R_{14} bis R_{21} gleich oder verschieden sein und Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigt-kettigen Alkyl-, Aryl- oder Aralkylrest mit bis zu 30 C-Atomen oder entsprechende Heteroatome aufweisende Reste darstellen.



Daher betrifft die vorliegende Erfindung auch ein Derivat eines Aktivierungsreagens gemäß Struktur (II), dadurch gekennzeichnet, daß es eine der beiden Strukturen (II') oder (II'') aufweist,



wobei R_3 bis R_{10} wie oben definiert sind, R_{22} und R_{23} wie R_{14} bis R_{21} definiert sind und gleich oder verschieden voneinander sein können, und R' und R'' gleich oder verschieden sein können und Alkyl-, Aryl- oder Aralkylreste sein können und im erfindungsgemäßen Verfahren so gewählt werden, daß die Umsetzung mit dem mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymer in homogener Phase durchgeführt werden kann. Ferner werden auch die obigen Substituenten an den Strukturen (II') und (II'') so gewählt, daß die gewünschten Wechselwirkungen mit dem Substrat erreicht werden können.

Ebenso können mehrwertige Amine, Alkohole, Thiole, Carbonsäuren, Sulfonsäuren, Sulfate, Phosphate oder Phosphonsäuren mit einem Aktivierungsreagens umgesetzt werden und dieses Umsetzungsprodukt mit dem mindestens eines funktionelle Gruppe aufweisenden Polymer umgesetzt werden, wobei hier insbesondere Polyole zu nennen sind.

Selbstverständlich ist es auch denkbar, Derivatisierungsreagenzien zu aktivieren und mit dem mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymer

umzusetzen, die zwei oder mehr verschiedene Arten der oben genannten funktionellen Gruppen aufweisen. Als Beispiel, unter anderem, sind hierbei etwa Aminoalkohole zu nennen.

- 5 Solche mehrwertigen Derivatisierungsreagenzien können im Rahmen der vorliegenden Erfindung selektiv partiell oder vollständig mit einem Aktivierungsreagens aktiviert und mit dem mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymer umgesetzt werden.

- 10 Die Umsetzung des mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymers mit einem aktivierten, mehrwertigen Derivatisierungsreagens kann im erfindungsgemäßen Verfahren zur Polymervernetzung, zur Polymerstabilisierung und zur Polymerverzweigung verwendet werden.

- 15 Sowohl die Umsetzung des mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymers mit einem aktivierten Derivatisierungsreagens als auch die Umsetzung des mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymers mit einem Aktivierungsreagens und anschließender Umsetzung des Produktes mit einem Derivatisierungsreagens nach dem erfindungsgemäßen Verfahren
- 20 ermöglicht es, Polymerderivate herzustellen, die verschiedenste räumliche Anordnungen aufweisen und demzufolge für eine Vielzahl von Anwendungen, in denen diese räumliche Anordnung von entscheidender Bedeutung ist, verwendbar sind.

- 25 So lassen sich beispielsweise Anordnungen realisieren, die wie Hairy Rods, Kammpolymere, Netze, Körbe, Schalen, Röhren, Trichter oder Reußen aufgebaut sind.

Die Umsetzungen können dabei in aprotisch-dipolaren und/oder polarprotischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen wie z.B. wäßrigen

30

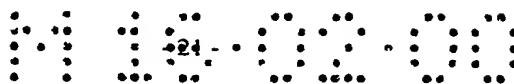
Lösungsmittelgemischen erfolgen. Je nach umzusetzendem Polymer und verwendetem Aktivierungs- und/oder Derivatisierungsreagens können in diesen Lösungsmittelgemischen neben Wasser verschiedene weitere Lösungsmittel vorliegen. Bevorzugt werden hierbei unter anderem Lösungsmittel wie z.B. aprotisch-dipolare Lösungsmittel wie z.B. DMSO, DMF, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, THF oder MTBE eingesetzt.

Der pH-Wert, der bei den Umsetzungen gewählt werden kann, liegt dabei im erfindungsgemäßen Verfahren im allgemeinen im Bereich von 4 bis 14, bevorzugt im Bereich von 8 bis 12 und besonders bevorzugt im Bereich von 8 bis 10. Zur Einstellung eines bestimmten Bereiches des pH-Wertes kann mit geeigneten Pufferlösungen gearbeitet werden.

Über die im erfindungsgemäßen Verfahren in das Polymer über die Derivatisierung eingeführten Gruppen können geeignete chemische Substanzen, sogenannte Substrate, spezifisch gebunden werden. Die eingeführten Gruppen wirken dabei als Rezeptorgruppen, das derivatisierte Polymer also ganz allgemein auch als Rezeptor:

Als mögliche Wechselwirkungen mit dem Substrat sind dabei unter anderem zu nennen:

- Wasserstoffbrückenbindungen;
- Dipol-Dipol-Wechselwirkungen;
- Van der Waals-Wechselwirkungen;
- Hydrophobe Wechselwirkungen;
- Charge-Transfer-Wechselwirkungen;
- Ionische Wechselwirkungen;
- Kombinationen dieser Wechselwirkungen.



Die Wechselwirkung bzw. die Wechselwirkungen zwischen dem derivatisierten Polymer und dem Substrat kann bzw. können hierbei in festem Zustand, in Lösung, in flüssiger Phase und in der Gasphase ausgebildet werden. Durch das erfindungsgemäße Verfahren ist es möglich, durch die Derivatisierung mit maßgeschneiderten Rezeptorgruppen die Rezeptor-Substrat-Wechselwirkung zu "designen". Dies bedeutet, daß bei der Verwendung des derivatisierten Polymers bei beispielsweise Membranprozessen, Katalyse, Filtration oder Chromatographie bei Anwesenheit von zwei oder mehr Substraten eine Selektivität bezüglich eines Substrates erreicht werden kann.

10

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kann der Derivatisierungsgrad, der in dem Fall, daß das derivatisierte Polymer als Rezeptor eingesetzt wird, der Rezeptorgruppendichte entspricht, so beeinflußt werden, daß die bestmögliche Wechselwirkung mit dem Substrat erreicht wird und eine ausreichende Löslichkeit des Polymerderivates erzielt wird.

15

Bevorzugt wird im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens ein Derivatisierungsgrad im Bereich von 1 bis 70 %, besonders bevorzugt im Bereich von 3 bis 60 % und insbesondere bevorzugt im Bereich von 5 bis 50 % gewählt.

20

Demgemäß betrifft die vorliegende Erfindung ein Derivat eines mindestens drei funktionelle Gruppen aufweisenden Polymers, wobei mindestens zwei der funktionellen Gruppen derart derivatisiert sind, daß sie als Rezeptorgruppen mit einem geeigneten Substrat wechselwirken und mindestens eine, nicht substratspezifisch wirkende funktionelle Gruppe zwischen zwei dieser derivatisierten Gruppen liegt.

25

Liegen mehrere funktionelle Gruppen, die für das Substrat nicht als Rezeptorgruppen wirken, im Polymer vor, so können sie von gleicher oder unterschiedlicher Art sein.

30



Geht man beispielsweise von einem Polymer aus, das nur eine Art von funktioneller Gruppe aufweist, so werden nicht als Rezeptorgruppe wirkende funktionelle Gruppen naturgemäß nur von einer Art sein. Denkbar ist aber beispielsweise auch, daß von einem Polymer ausgegangen wird, das zwei oder mehr
 5 unterschiedliche Arten von funktionellen Gruppen aufweist. Auch in diesem Fall ist es denkbar, daß die nicht als Rezeptorgruppen wirkenden Gruppen von einer Art sind. Dies wäre beispielsweise dann der Fall, wenn bis auf die in Rede stehende Art der funktionellen Gruppe alle weiteren Arten von funktionellen Gruppen über spezifische Derivatisierung, wie oben beschrieben, derivatisiert
 10 würden. In diesem Fall ist es aber auch denkbar, daß auch ein Anteil der in Rede stehenden Art der funktionellen Gruppe ebenfalls derivatisiert würde.

Selbstverständlich ist es auch möglich, daß die funktionellen Gruppen, die nicht als Rezeptorgruppen wirken, von unterschiedlicher Art sind. Denkbar ist
 15 beispielsweise, von einem Polymer auszugehen, das mindestens drei unterschiedliche Arten von funktionellen Gruppen aufweist, von denen bei einer spezifischen Derivatisierung, wie oben beschrieben, mindestens zwei nicht umgesetzt wurden. Denkbar ist aber auch der Fall, daß von einem Polymer, ausgegangen wird, das zwei oder mehr unterschiedliche Arten von funktionel-
 20 len Gruppen aufweist, von denen jeweils nur ein bestimmter Anteil derivatisiert wurde, so daß von jeder Art der funktionellen Gruppen ein bestimmter Anteil underivatisiert bleibt.

Bezüglich des erfindungsgemäßen Derivates eines mindestens eine funktionelle
 25 Gruppe aufweisenden Polymers, wie oben beschrieben, ist es denkbar, daß eine oder mehrere funktionelle Gruppe, die in underivatisierter Form vorliegen, nicht substratspezifisch als Rezeptorgruppe wirken. Dies kann beispielsweise daher rühren, daß aufgrund des Platzbedarfs der Rezeptorgruppen die Wechselwirkung mit dem Substrat sterisch unmöglich ist.



Denkbar ist es aber auch, daß die mindestens eine funktionelle Gruppe, die in dem Ausgangspolymer vorliegt, in underivatisierter Form einen Beitrag zur Wechselwirkung mit dem Substrat leistet.

- 5 Bevorzugt ist jedoch ein Derivat eines funktionelle Gruppen aufweisenden Polymers, in dem die mindestens eine, nicht substratspezifisch wirkende funktionelle Gruppe mit einer Endcapping-Gruppe derivatisiert ist.

- 10 Demgemäß betrifft die vorliegende Erfindung auch ein Derivat eines mindestens drei funktionelle Gruppen aufweisenden Polymers, wobei die mindestens eine, nicht substratspezifisch wirkende funktionelle Gruppe mit einer Endcapping-Gruppe derivatisiert ist.

- 15 Durch geschickte Wahl der Endcapping-Gruppe ist es auch möglich, die Löslichkeit des mit der Endcapping-Gruppe oder mit den Endcapping-Gruppen versehenen Polymerderivats zu beeinflussen und den Erfordernissen bei eventuellen späteren, weiteren Umsetzungen anzupassen.

- 20 Als Endcapping-Gruppe kann prinzipiell jede Gruppe gewählt werden, die eine funktionelle Gruppe inert oder weitestgehend inert gegen Wechselwirkungen mit dem Substrat macht. Der Begriff "inert" bedeutet in diesem Zusammenhang, daß die Wechselwirkungen, die das Substrat mit den Rezeptorgruppen des derivatisierten Polymers eingeht, im Vergleich zu den Wechselwirkungen, die dieses Substrat mit einer oder mehreren der durch die Endcapping-Gruppe
25 derivatisierten funktionellen Gruppe eingeht, so stark sind, daß das Substrat im wesentlichen nur über die Rezeptorgruppen gebunden wird.

- 30 Ist es gewünscht, über die Wechselwirkung zwischen Substrat und Rezeptorgruppe zwei oder mehr unterschiedliche Substrate, beispielsweise in einem chromatographischen Prozeß, zu trennen, so muß die Endcapping-Gruppe die



dende Domänen von Antikörpern oder sonstige physiologische Epitope erhalten werden können.

5 Als Rezeptorgruppe kann im erfindungsgemäßen Derivat eines mindestens drei funktionelle Gruppen aufweisenden Polymers jeder wie oben im erfindungsgemäßen Verfahren beschriebene Rest eingeführt werden, der durch Umsetzung des Polymers mit mindestens einem aktivierten Derivatisierungsreagens, das mindestens eine nucleophile Gruppe umfaßt, oder durch Umsetzung des aktivierten Polymers mit mindestens einem solchen Derivatisierungsreagens
10 erhalten werden kann.

Unter anderem bevorzugt wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung ein Derivat eines mindestens drei funktionelle Gruppen aufweisenden Polymers, wie oben beschrieben, bei dem mindestens eine Rezeptorgruppe ein Aminosäure-Rest oder ein Aminosäurederivat-Rest ist.
15

Demgemäß betrifft die vorliegende Erfindung auch ein Derivat eines mindestens drei funktionelle Gruppen aufweisenden Polymers, wie oben beschrieben, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Rezeptorgruppe ein Aminosäure-Rest oder ein Aminosäurederivat-Rest ist.
20

Um das funktionelle Gruppen aufweisende Polymer mit Aminosäure-Resten oder Aminosäurederivat-Resten zu derivatisieren, kann man nach dem oben beschriebenen Verfahren vorgehen. So ist es denkbar, zuerst die Umsetzung der Aminosäure mit einem geeigneten Aktivierungsreagens durchzuführen und dann das Umsetzungsprodukt mit dem Polymer umzusetzen. Ebenso ist es
25 denkbar, zuerst das Polymer mit einem geeigneten Aktivierungsreagens zu aktivieren und dann mit der Aminosäure umzusetzen. Natürlich ist es auch denkbar, Polymer, Aminosäure und Aktivierungsreagens direkt zusammenzugeben.



Je nach Wahl der Aminosäure kann es notwendig sein, eventuell vorhandene funktionelle Gruppen an der Aminosäure bei der Derivatisierung und / oder der Aktivierung mit Schutzgruppen zu schützen. Hierbei sind alle geeigneten Schutzgruppen möglich, die aus dem Stand der Technik bekannt sind. Je nach
 5 späterer Verwendung des Polymers können diese Schutzgruppen nach der Derivatisierung am Aminosäurerest verbleiben oder wieder abgespalten werden.

Als Aminosäuren sind beispielsweise denkbar:

- Aminosäuren mit aliphatischen Resten wie z.B. Glycin, Alanin, Valin,
 10 Leucin, Isoleucin;
- Aminosäuren mit einer aliphatischen Seitenkette, die eine oder mehrere Hydroxylgruppen umfaßt, wie z.B. Serin, Threonin;
- Aminosäuren, die eine aromatische Seitenkette aufweisen, wie z.B. Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan;
- 15 - Aminosäuren, die basische Seitenketten umfassen, wie z.B. Lysin, Arginin, Histidin;
- Aminosäuren, die saure Seitenketten aufweisen, wie z.B. Asparaginsäure, Glutaminsäure;
- Aminosäuren, die Amidseitenketten aufweisen, wie z.B. Asparagin,
 20 Glutamin;
- Aminosäuren, die schwefelhaltige Seitenketten aufweisen, wie z.B. Cystein, Methionin;
- Modifizierte Aminosäuren, wie z.B. Hydroxyprolin, γ -Carboxylglutamat, O-Phosphoserin;
- 25 - Derivate der genannten oder von gegebenenfalls weiteren Aminosäuren, beispielsweise an der oder gegebenenfalls den Carboxylgruppen mit beispielsweise Alkyl- oder Arylresten, die gegebenenfalls geeignet substituiert sein können, veresterte Aminosäuren.



Dabei können die Aminosäuren prinzipiell über jede ihrer funktionellen Gruppen an das Polymer gebunden werden.

5 Statt der Aminosäure ist auch die Verwendung eines oder mehrerer Oligopeptide denkbar, wobei insbesondere Homopeptide, die nur aus gleichen Aminosäuren aufgebaut sind, zu nennen sind.

10 Im erfindungsgemäßen Verfahren, wie oben beschrieben, ist es möglich, ein funktionelle Gruppen aufweisendes Polymer so zu derivatisieren, daß es unterschiedlichen Rezeptorgruppen aufweist.

Demgemäß betrifft die vorliegende Erfindung auch ein Derivat eines mindestens drei funktionelle Gruppen aufweisenden Polymers, wie oben beschrieben, das mindestens zwei verschiedene Rezeptorgruppen aufweist.

15

Gemäß oben Gesagtem ist demzufolge auch ein Derivat eines funktionelle Gruppen aufweisende Polymers denkbar, das zwei oder mehr verschiedene Aminosäure-Reste oder Aminosäurederivat-Reste aufweist.

20 Um die Wechselwirkung mit dem Substrat zu optimieren, kann im Rahmen der vorliegenden Erfindung das flüssige oder in einem Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemisch gelöste Polymerderivat in Anwesenheit des Substrates, das hierbei als Templat wirkt, verformt werden.

25 Demgemäß betrifft die vorliegende Erfindung auch ein Verfahren, wie obenstehend beschrieben, dadurch gekennzeichnet, daß in einem Schritt (iii) das Derivat des mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymers in Gegenwart einer Templatverbindung verformt wird.

Dabei geht man bei der Verformung beispielsweise so vor, daß man in einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch ein derivatisiertes Polymer, wie oben beschrieben, mit Substrat zusammen gibt und dem Polymer die Möglichkeit gibt, dabei eine oder mehrere energetisch begünstigte Konformationen einzunehmen.

Ebenso betrifft die vorliegende Erfindung ein Derivat eines mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymers, dadurch gekennzeichnet, daß es eine oder mehrere Konformationen aufweist, die an ein geeignetes Substrat angepaßt sind.

Dabei ist es natürlich auch denkbar, ein derivatisiertes Polymer mit verschiedenen Substraten zusammenzugeben und zu verformen. Weiter ist es auch denkbar, sollte dies erforderlich sein, verschiedene derivatisierte Polymere mit einem oder mehreren verschiedenen Substraten zusammenzugeben und zu verformen.

Selbstverständlich ist es auch denkbar, daß das Derivat des mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymers ohne Templat verformt wird.

Im Anschluß an die Verformung kann im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Konformation des Polymerderivates, die sich durch die Verformung in Anwesenheit des Templates gebildet hat, fixiert werden.

Daher betrifft die vorliegende Erfindung auch ein Verfahren, wie oben beschrieben, dadurch gekennzeichnet, daß eine aus der Verformung resultierende Konformation des Derivats des mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymers fixiert wird.

Hierbei ist es möglich, das verformte Polymer vor der Fixierung auf einen Träger aufzubringen.

Das Trägermaterial und die Form des Trägers sind dabei im wesentlichen frei wählbar, wobei das Trägermaterial jedoch so beschaffen sein muß, daß das Polymer dauerhaft auf dem Träger aufgebracht werden kann.

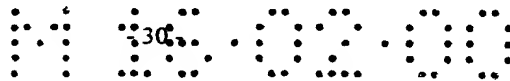
Wird das auf dem Träger aufgebrachte derivatisierte Polymer in Stofftrennprozessen verwendet, so wird ein Trägermaterial eingesetzt, das, nachdem das derivatisierte Polymer aufgebracht wurde, mit den zu trennenden Stoffen keine oder nur eine oder mehrere unspezifische Wechselwirkungen eingeht.

Je nach späterem Einsatzgebiet kann es erforderlich sein, daß das Trägermaterial druckstabil ist. Der Begriff "druckstabil" bedeutet in diesem Zusammenhang, daß das Trägermaterial bei Drücken bis zu 100 bar formstabil ist.

Als Trägermaterialien können poröse und nicht-poröse Materialien verwendet werden. Unter anderem sind hierbei beispielsweise Titandioxid, Silicagel oder Cellulose zu nennen.

Die Form des Trägermaterials kann dabei den Erfordernissen des Verfahrens angepaßt werden und unterliegt keinen Beschränkungen. Denkbar sind beispielsweise tabletten-, kugel- oder strangförmige Träger.

Die Aufbringung auf das Trägermaterial ist im Rahmen des erfindungsgemäße Verfahrens ebenfalls frei wählbar. Denkbar sind beispielsweise das Aufbringen durch Imprägnieren, Eintauchen des Trägers in eine entsprechende Polymerlösung, Aufsprühen des Polymers oder Aufrotieren des Polymers.



Selbstverständlich ist es auch möglich, das derivatisierte Polymer auf verschiedenen geeigneten Trägern aufzubringen. Ebenso ist es möglich, zwei oder mehrere voneinander verschiedene derivatisierte Polymere auf einem oder mehreren geeigneten Trägern aufzubringen.

5

In einer weiteren Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird das derivatisierte verformte und fixierte Polymer an sich zu einem porösen Material verarbeitet, so daß kein zusätzlicher Träger benötigt wird. Dabei können z.B. Beads, unregelmäßige Partikel, Schwämme, Scheiben, Stränge, Membranen erhalten werden.

10

Zur Fixierung sind prinzipiell alle denkbaren Verfahren einsetzbar. Insbesondere sind hierbei Temperaturänderung, Lösungsmittelwechsel, Fällung und Vernetzung zu nennen. Bevorzugt wird die Konformation durch Vernetzung fixiert.

15

Demgemäß betrifft die vorliegende Erfindung auch ein Verfahren, wie oben beschrieben, dadurch gekennzeichnet, daß die aus der Verformung resultierende Konformation durch Vernetzung fixiert wird.

20

Dabei kann eine Konformation fixiert werden, die sich aus einer Art von derivatisiertem Polymer gebildet hat. Ebenso ist es aber auch denkbar, daß die Konformation aus zwei oder mehr voneinander unterschiedlichen Arten von derivatisierten Polymeren gebildet wurde. Der Begriff "unterschiedliche Arten von derivatisierten Polymeren" bedeutet hierbei, daß sich die Polymere beispielsweise hinsichtlich des Basispolymers oder der Art des Aktivierungsreagens oder der Art durch Derivatisierung eingeführten Rezeptorgruppen oder des Aktivierungsgrades oder des Derivatisierungsgrades oder einer Kombination aus zwei oder mehr dieser Merkmale unterscheiden.

25

30



Die Vernetzung kann hierbei beispielsweise dadurch erreicht werden, daß zwei oder mehr Stränge von derivatisiertem Polymer direkt miteinander reagieren. Dies kann dadurch erreicht werden, daß die durch Derivatisierung eingeführten Gruppen so beschaffen sind, daß zwischen diesen Gruppen kovalente und /
 5 oder nicht-kovalente Bindungen geknüpft werden können. Ganz allgemein ist es denkbar, daß diese kovalenten und / oder nicht-kovalenten Bindungen zwischen Gruppen ausgebildet werden, die an einem Polymerstrang hängen, und / oder zwischen Gruppen ausgebildet werden, die an zwei oder mehr Polymersträngen hängen, so daß durch die Vernetzung zwei oder mehr Polymerstränge
 10 über eine oder mehrere Stellen miteinander verknüpft sein können.

Ebenso ist es auch denkbar, zur Vernetzung ein oder mehrere geeignete Vernetzungsmittel einzusetzen, mit denen, wie vorstehend beschrieben, in kovalenter und / oder nicht-kovalenter Weise Gruppen innerhalb eines Polymerstrangs und / oder Gruppen, die an mehreren Strängen von gegebenenfalls
 15 unterschiedlichen derivatisierten Polymeren hängen, vernetzt werden können.

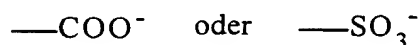
Hierbei ist es im Rahmen der vorliegenden Erfindung insbesondere möglich, bereits bei der Derivatisierung das Derivatisierungsreagens hinsichtlich seiner
 20 chemischen Beschaffenheit unter anderem im Hinblick auf die spätere Vernetzung zu konzipieren. Insbesondere kann das Derivatisierungsreagens Gruppen enthalten, die für die kovalente und / oder nicht-kovalente Vernetzung selektiv sind.

Als Vernetzungsreagenzien kommen prinzipiell alle geeigneten, aus dem Stand der Technik bekannten Verbindungen in Betracht. Demgemäß kann die Vernetzung beispielsweise in kovalent-reversibler Weise, in kovalent-irreversibler
 25 Weise oder in nicht-kovalenter Weise erfolgen, wobei bei Vernetzung in nicht-kovalenter Weise beispielsweise Vernetzungen über ionische Wechselwirkung oder über Charge-Transfer-Wechselwirkung zu nennen sind. Derartige Vernet-
 30 zungen

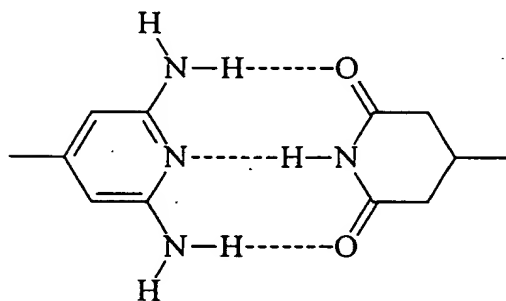


zungsverfahren bzw. -reagenzien sind u.a. in Han, K.K., et al., Int. J. Biochem., 16, 129 (1984), Ji, T.H., et al., Meth. Enzymol., 91, 580 (1983) und Means, G. and Feeney, R.E., Bioconj. Chem., 1, 2 (1990) beschrieben.

- 5 Als Vernetzungsreagenzien, die zu kovalent-irreversibler Vernetzung führen können, sind unter anderem zwei- oder mehrfach funktionelle Verbindungen wie beispielsweise Diole, Diamine oder Dicarbonsäuren zu nennen. Dabei werden beispielsweise zweiwertigen Vernetzer mit dem aktivierten Polymerderivat umgesetzt oder das mindestens zweiwertige aktivierte Vernetzungsreagens mit
10 dem nicht-aktivierten Polymerderivat. Eine kovalent-reversible Vernetzung kann beispielsweise durch Knüpfen einer Schwefel-Schwefel-Bindung zu einer Disulfidbrücke zwischen zwei an einem oder zwei Polymersträngen hängenden Gruppen realisiert werden. Eine Vernetzung über ionische Wechselwirkung kann beispielsweise über zwei Reste zustandekommen, von denen der eine als
15 Struktureinheit ein quartäres Ammoniumion und der andere als Struktureinheit beispielsweise



aufweist. Eine Vernetzung über Wasserstoffbrücken kann beispielsweise zwischen zwei komplementären Basenpaaren ausgebildet werden, beispielsweise über folgende Struktur:



20

Ganz allgemein können nicht-kovalent zu vernetzende Polymerderivate bezüglich der Vernetzungsstellen komplementär aufgebaut sein, wobei zueinander komplementäre Struktureinheiten beispielsweise Säure / Triamin oder Uracil /



Melamin sind. Ebenso kann bei einer nicht-kovalenten Vernetzung das Vernetzungsreagens komplementär zu den Vernetzungsstellen am Polymerstrang sein. Als Beispiel hierfür wären etwa eine Amingruppe am Polymerstrang und eine Dicarbonsäure als Vernetzungsreagens zu nennen.

5

Der Vernetzungsgrad kann im erfindungsgemäßen Verfahren im wesentlichen beliebig gewählt werden und beispielsweise auf die nachstehend beschriebenen Einsatzgebiete zugeschnitten werden. Bevorzugt werden jedoch Vernetzungsgrade von bis zu 5 %. Die Prozentangabe bezieht sich hierbei auf den Anteil der ursprünglich im Basispolymer vorhandenen funktionellen Gruppen, die letztlich vernetzt werden.

10

Natürlich ist es auch denkbar, die Konformation des Polymers zuerst zu fixieren und dann anschließend die fixierte Struktur auf einem Träger aufzubringen.

15

Die fixierten Polymerderivate, die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellt werden können, werden unter anderem in der Chromatographie verwendet. Die Derivatisierungsreagenzien und die Bedingungen zur Fixierung der Konformation, wie oben beschrieben, werden hierbei so gewählt, daß im Chromatogramm das in Betracht kommende Substrat einem höheren k' -Wert als vor der Polymerverformung eluiert, bevorzugt mit dem höchsten k' -Wert aller im Gemisch vorhandenen Substanzen. Die k' -Werte der Begleitstoffe bleiben in diesen Fällen annähernd gleich oder ändern sich in der Weise, daß der Quotient $\alpha = k_2'/k_1'$ (k_2' bezieht sich dabei auf die Zielsubstanz, k_1' auf einen Begleitstoff) größer wird als er vor der Verformung war. Demgemäß ist es möglich, in der kontinuierlichen Chromatographie, insbesondere in der SMB-Chromatographie, ein Vielstoff-Trennproblem auf ein Zweistoff-Trennproblem zu reduzieren, da das Produkt, d.h. das in Betracht kommende Substrat, in den Extrakt geht, und alle Nebenprodukte zusammen in das Raffinat gehen.

20

25



Wurde, wie oben beschrieben, das Polymer mit chiralen Derivatisierungsreagenzien derivatisiert, gegebenenfalls verformt und vernetzt, so ist es möglich, bei Verwendung des vernetzten Polymers bei Stofftrennprozessen Racemate aufzutrennen

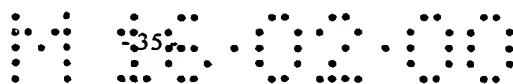
5

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung ein Derivat eines mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymers, das als Rezeptor zur Bindung mindestens eines Substrates über nicht-kovalente Rezeptor-Substrat-Wechselwirkung wirkt, wobei die Bindung des
10 mindestens einen Substrates aufgrund der chemischen Beschaffenheit des Rezeptors über mindestens zwei, vorzugsweise drei gleiche oder verschiedene Arten von Wechselwirkungen erfolgen kann, wobei sich diese Mehrfach-Wechselwirkungen im allgemeinen synergistisch verstärken.

15 Als Wechselwirkungen sind beispielsweise die oben bereits erwähnten Wechselwirkungen zu nennen. Unter anderem sind beispielsweise Charge-Transfer-Wechselwirkung, Wechselwirkung über Wasserstoffbrückenbindung und ionische Wechselwirkung zu nennen.

20 Dabei ist es denkbar, daß die unterschiedlichen Wechselwirkungen mit dem mindestens einen Substrat durch eine einzige Gattung von Rezeptorgruppen, jedoch aber auch durch zwei oder mehr verschiedene Rezeptorgruppen ausgebildet werden können.

25 Daher betrifft die vorliegende Erfindung ebenso ein Verfahren zur Bindung mindestens eines Substrates an mindestens eine Rezeptorgruppe über nicht-kovalente Rezeptor-Substrat-Wechselwirkung, dadurch gekennzeichnet, daß als eine die mindestens eine Rezeptorgruppe aufweisende Verbindung ein Derivat eines mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymers, hergestellt



nach einem Verfahren wie oben definiert, oder ein Derivat wie oben definiert eingesetzt wird.

Weiter betrifft die vorliegende Erfindung auch ein Verfahren, wie vorstehend beschrieben, wobei das Verfahren ein Chromatographieverfahren, insbesondere ein SMB-Verfahren, ein Filtrationsverfahren, ein Trennverfahren mittels einer oder mehrerer Membranen oder ein katalytisches Verfahren ist.

Im folgenden soll die Erfindung anhand einiger Beispiele näher erläutert werden.

Beispiele

Beispiel 1: Herstellung von Poly(benzyl-N-allylcarbamat) mit $DS = 20$
(20%ige Umsetzung der potentiellen Hydroxyl-Gruppen)

3,36 g (50 mmol) Polyvinylalkohol (45% hydrolysiert, noch 55% Acetatgruppen vorhanden) wurden in einem Erlenmeyerkolben unter Rühren in 250 ml DMSO gelöst. Zu dieser Lösung wurden 1,02 g (10 mmol) Triethylamin und 0,61 g (5 mmol) *N,N*-4-Dimethylaminopyridin gegeben. Anschließend wurde eine Lösung von 3,12 g (10 mmol) *N*-(Benzylaminocarbonyloxy)-5-norbornen-2,3-dicarboximid in 50 ml DMSO langsam zugetropft. Es trat kein Niederschlag auf und die Reaktionsmischung wurde für 60 h bei 20 °C gerührt.

Anschließend wurden 250 ml destilliertes Wasser zu der Reaktionsmischung gegeben, wobei eine Trübung der Lösung auftrat. Nach Zugabe von 500 ml 5 gew.-%iger wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung fielen kleine weiße Klumpen aus. Der Niederschlag wurde nach 2 h über einen Membranfilter abgesaugt und mit 100 ml 5 gew.-%iger wäßriger Natriumhydrogencarbonatlö-



sung und 250 ml destilliertem Wasser gewaschen. Der Rückstand wurde im Vakuumtrockenschrank bei 50 °C für 18 h vorgetrocknet und anschließend an der Hochvakuumpumpe für weitere 50 h getrocknet. Die Ausbeute betrug 3,6 g was einer Ausbeute von 80% entspricht.

5

Beispiel 2: Herstellung von Poly(menthyl-N-vinylcarbamate), mit DS = 40
(40%ige Umsetzung der NH₂-Gruppen)

10 3,44 g (80 mmol) eines neutral gefällten Polyvinylamins (mittlere Molmasse 10.000 g/mol) wurden in einem Schliffenmeyer vorgelegt und in 200 ml destilliertem Wasser gelöst. Zu der klaren Polymerlösung wurden 4,43 ml Triethylamin und 195,4 mg (1,6 mmol) Dimethylaminopyridin (DMAP) gegeben. Bei Raumtemperatur wurde 10 min nachgerührt.

15

Anschließend wurden 11,52 g (32 mmol) N-(Menthyloxycarbonyloxy)-S-norbornen-2,3-dicarboximid (Men-ONB), gelöst in 200 ml DMSO, zu dieser Lösung langsam zugetropft.

20 Nach wenigen Tropfen Zugabe fiel das Men-ONB wieder aus. Nach kompletter Zugabe entstand eine dickliche Suspension, die 2 h nachgerührt wurde. Anschließend wurde die Suspension mit 100 ml Aceton versetzt. Die Suspension klärte sich zu einer leicht getrübbten Lösung auf. Diese wurde 72 h bei 20 °C nachgerührt.

25

Der Ansatz wurde in einen 2 l-Rundkolben überführt und das Aceton abgedampft. Nach Entfernung des Acetons trübte sich die Lösung stark ein.

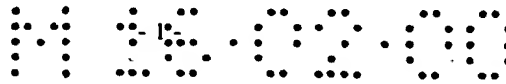
Das DMSO/Wasser-Gemisch wurde mit 150 ml einer 5 gew.-%igen wäßrigen
30 Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt, wobei sich ein Niederschlag bildete.

M 37 15.02.00

Der Ansatz wurde 2 h nachgerührt und anschließend über einen Faltenfilter filtriert. Der weiße voluminöse Niederschlag wurde mit 300 ml Wasser und 300 ml Aceton gewaschen und 16 h bei 35 °C im Vakuumtrockenschrank getrocknet.

5

Es wurden 3,92 g (42 %) eines hellbraunen Feststoffes erhalten.



5

Patentansprüche

- 10 1. Verfahren zur Herstellung eines Derivates eines mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymers, dadurch gekennzeichnet, daß das Verfahren den folgenden Schritt (i) umfaßt:
- (i) Umsetzung des mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymers mit mindestens einem Aktivierungsreagens oder mindestens einem Derivat eines Aktivierungsreagens in homogener Phase.
- 15
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es den weiteren Schritt (ii) umfaßt:
- 20 (ii) Umsetzung des Umsetzungsproduktes aus dem mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymer und dem Aktivierungsreagens mit mindestens einem Derivatisierungsreagens.
3. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisende Polymer mit mindestens zwei verschiedenen Derivaten eines Aktivierungsreagens umgesetzt wird, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzungen mit jeweils einem Derivat nacheinander erfolgen.
- 25
- 30 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß das mindestens eine Derivat des Aktivierungsreagens durch vorheri-

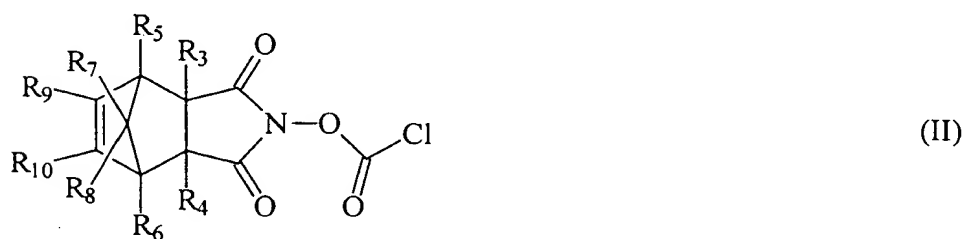
ge Umsetzung des Aktivierungsreagens mit einem Derivatisierungsreagens erhalten wird.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sich das Aktivierungsreagens von einer Verbindung der folgenden Struktur (I) ableitet,

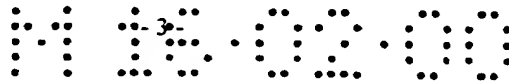


wobei R₁ und R₂ gleich oder unterschiedlich sind und geradkettig, verzweigt-kettig oder zu einem Carbozyklus oder einem Heterozyklus verbrückt sein können und so gewählt sind, daß das Aktivierungsreagens oder das Derivat des Aktivierungsreagens mit dem mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymer in homogener Phase umgesetzt werden kann.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Aktivierungsreagens folgende Struktur (II) aufweist,



wobei R₃ bis R₁₀ gleich oder unterschiedlich sind und geradkettig, verzweigt-kettig oder zu einem Carbozyklus oder einem Heterozyklus verbrückt sein können und so gewählt sind, daß das Aktivierungsreagens oder das Derivat des Aktivierungsreagens mit dem mindestens eine



funktionelle Gruppe aufweisenden Polymer in homogener Phase umgesetzt werden kann.

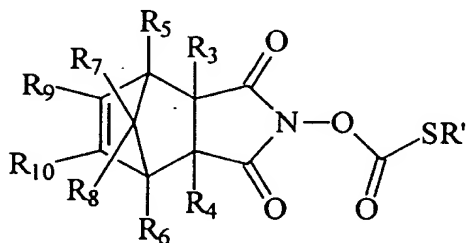
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet,
daß die funktionelle Gruppe des mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymers eine OH-Gruppe, eine NHR_{11} -Gruppe, eine SH-Gruppe, eine OSO_3H -Gruppe, eine SO_3H -Gruppe, eine OPO_3H_2 -Gruppe, $\text{OPO}_3\text{HR}_{11}$ -Gruppe, eine PO_3H_2 -Gruppe, eine $\text{PO}_3\text{HR}_{11}$ -Gruppe, eine COOH-Gruppe oder ein Gemisch aus zwei oder mehr dieser Gruppen ist, wobei R_{11} jeweils so gewählt ist, daß das Aktivierungsreagens oder das Derivat des Aktivierungsreagens mit dem mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymer in homogener Phase umgesetzt werden kann.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß in einem Schritt (iii) das Derivat des mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymers in Gegenwart einer Templatverbindung verformt wird.
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß eine aus der Verformung resultierende Konformation des Derivats des mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymers fixiert wird.
10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die aus der Verformung resultierende Konformation durch Vernetzung fixiert wird.
11. Derivat eines mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymers, dadurch gekennzeichnet, daß es eine oder mehrere Konformationen aufweist, die an mindestens ein geeignetes Substrat angepaßt sind.



12. Derivat eines mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymers, herstellbar durch ein Verfahren, das den folgenden Schritt (i) umfaßt:
- 5 (i) Umsetzung des mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymers mit mindestens einem Aktivierungsreagens oder einem Derivat eines Aktivierungsreagens in homogener Phase.
- 10 13. Derivat eines mindestens drei funktionelle Gruppen aufweisenden Polymers, wobei mindestens zwei der funktionellen Gruppen derart derivatisiert sind, daß sie als Rezeptorgruppen mit einem geeigneten Substrat wechselwirken und mindestens eine, nicht substratspezifisch wirkende funktionelle Gruppe und/oder eine Monomereinheit ohne funktionelle Gruppe zwischen zwei dieser derivatisierten Gruppen liegt.
- 15 14. Derivat nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß die mindestens eine, nicht substratspezifisch wirkende funktionelle Gruppe mit einer Endcapping-Gruppe derivatisiert ist.
- 20 15. Derivat nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens eine Rezeptorgruppe aufweist, die eine für die Bindung eines biologischen Substrats maßgebliche Bindungseinheit aufweist.
- 25 16. Derivat nach einem der Ansprüche 13 oder 15, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Rezeptorgruppe ein Aminosäure-Rest oder ein Aminosäurederivat-Rest ist.
17. Derivat nach einem der Ansprüche 13 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens zwei verschiedene Rezeptorgruppen aufweist.



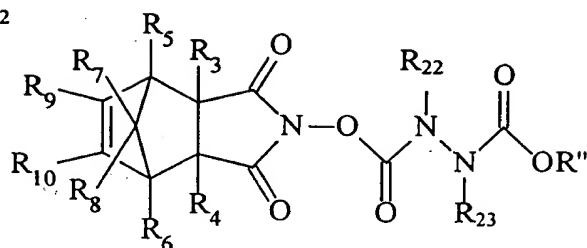
18. Derivat eines mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymers, das als Rezeptor zur Bindung mindestens eines Substrates über nicht-kovalente Rezeptor-Substrat-Wechselwirkung wirkt, dadurch gekennzeichnet, daß die Bindung des mindestens einen Substrates aufgrund der chemischen Beschaffenheit der Rezeptorgruppen über mindestens zwei verschiedene Arten von Wechselwirkungen erfolgen kann.
19. Verfahren zur Bindung mindestens eines Substrates an mindestens eine Rezeptorgruppe über nicht-kovalente Rezeptor-Substrat-Wechselwirkung, dadurch gekennzeichnet, daß als eine die mindestens eine Rezeptorgruppe aufweisende Verbindung ein Derivat eines mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymers, hergestellt nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, oder ein Derivat gemäß einem der Ansprüche 11 bis 18 eingesetzt wird.
20. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Chromatographieverfahren, insbesondere ein SMB-Verfahren, ein Filtrationsverfahren, ein Trennverfahren mittels einer oder mehrerer Membranen oder ein katalytisches Verfahren ist.
21. Derivat eines Aktivierungsreagens gemäß Struktur (II), dadurch gekennzeichnet, daß es eine der beiden Strukturen (II') oder (II'') aufweist,



(II')

M 15.02.00

2



(II'')

5

wobei R₃ bis R₁₀ gemäß Anspruch 6 definiert sind, R₂₂ und R₂₃ gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigt-kettigen Alkyl-, Aryl- oder Aralkylrest mit bis zu 30 C-Atomen bedeuten, und R' und R'' gleich oder verschieden sein können und Alkyl-, Aryl- oder Aralkylreste sein können und im erfindungsgemäßen Verfahren so gewählt werden, daß die Umsetzung mit dem mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymer in homogener Phase durchgeführt werden kann.

M 15.02.00

DR. GOTTSCHALL INSTRUCTION

30. November 1998
I27815 G/Ri/At/bt

5

Zusammenfassung

- 10 Verfahren zur Herstellung eines Derivates eines mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymers, wobei das Verfahren den folgenden Schritt (i) umfaßt:
- (i) Umsetzung des mindestens eine funktionelle Gruppe aufweisenden Polymers mit mindestens einem Aktivierungsreagens oder mindestens einem Derivat eines Aktivierungsreagens in homogener Phase.
- 15

